

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA PROFISSIONAL EM ÁREA DA SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA**

ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO EM UM GATO: RELATO DE CASO

DANIELE GANZER MEZZOMO

Porto Alegre

2021/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA PROFISSIONAL EM ÁREA DA SAÚDE ANIMAL E
COLETIVA**

Adenocarcinoma Pancreático em um Gato: Relato De Caso

Autor: Daniele Ganzer Mezzomo

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica de Pequenos Animais.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

PORTO ALEGRE

2021/1

Daniele Ganzer Mezzomo

ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO EM UM GATO: RELATO DE CASO

Aprovado em 19 FEV 2021

APROVADO POR:

Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa
Orientadora

Prof. Dr. Cristiano Gomes
Membro da Comissão

M.Sc. Joanna Vargas Zillig Echenique
Membro da Comissão

RESUMO

Apesar de ser raro em animais domésticos, o adenocarcinoma pancreático é o tumor maligno mais comum do pâncreas felino, sendo também classificado como uma das maiores causas de mortalidade por câncer no mundo em pessoas. Por promover sinais clínicos inespecíficos em felinos e semelhantes a pancreatite, geralmente seu diagnóstico é tardio, quando há estágio avançado da doença. E em sua maioria, os pacientes já se encontram com disseminação metastática agressiva, com um prognóstico grave. Os estudos sobre terapias e métodos diagnósticos mais específicos e menos invasivos são escassos. Neste sentido o o exame citopatológico e histopatológico deve ser realizado, para obter-se o diagnóstico definitivo, e assim, possibilitar o uso de alguma terapia mais eficiente. O presente trabalho relata um caso de um gato idoso com adenocarcinoma pancreático, que foi atendido no Serviço de Medicina Felina do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul que apresentou sinais clínicos inespecíficos, efusão abdominal e massa abdominal palpável. Porém, devido a sua piora clínica, o diagnóstico histopatológico ante-mortem não pode ser realizado. Entretanto, diversos exames complementares, histórico e sinais clínicos puderam direcionar o caso para a neoplasia glandular maligna. Com base no relato de caso, este trabalho visa também, demonstrar a importância clínica dessa neoplasia para a medicina felina principalmente, devido a grande dificuldade de diagnóstico precoce antes da doença metastática. Além disso, busca revisar as principais características do adenocarcinoma pancreático, as possíveis formas de se alcançar seu diagnóstico e as dificuldades do tratamento. Destaca também, a apresentação de carcinomatose no paciente acometido.

Palavras-chave: pâncreas; neoplasia; carcinomatose; diagnóstico.

ABSTRACT

Despite being rare in domestic animals, pancreatic adenocarcinoma is the most common malignant tumor of the feline pancreas, being also classified as a major world cancer mortality in people. Because it promotes nonspecific clinical signs in cats and similar to pancreatitis, its diagnosis is usually late, when there is an advanced stage of the disease. And most of the patients are already with aggressive metastatic spread, with a serious prognosis. Studies on more specific and less invasive therapies and diagnostic methods are scarce. Regarding this, several complementary exams need to be performed, mainly, the cytopathological and histopathological exam, to obtain the definitive diagnosis, and thus, allow the use of some more efficient therapy. The aim of this work is to report a pancreatic adenocarcinoma in an elderly cat presented at Feline Medicine Service of the Hospital de Clínicas Veterinárias of the Federal University of Rio Grande do Sul, with nonspecific clinical signs, abdominal effusion and a palpable abdominal mass. However, due to its clinical worsening, the ante-mortem histopathological diagnosis cannot be performed. However, several complementary exams, history and clinical signs could direct the case to malignant glandular neoplasia. Based on the case report, this work also aims to demonstrate the clinical importance of this neoplasm for feline medicine mainly, due to the great difficulty of early diagnosis before metastatic disease. In addition, it seeks to review the main characteristics of pancreatic adenocarcinoma, the possible ways to reach its diagnosis and the difficulties of treatment. It also highlights the presentation of carcinomatosis in the affected patient.

Key words: pancreas; neoplasm; carcinomatosis; diagnosis.

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
bpm	Batimentos por minuto
BID	Bis in die (duas vezes ao dia)
°C	Graus Celsius
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
Cm	Centímetros
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
FeLV	Vírus da Leucemia felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência felina
fPLI	Imunoreatividade da Lipase Pancreática Felina
FR	Frequência Respiratória
GGT	Gama Glutamiltransferase
HE	<i>Hematoxilina-Eosina</i>
HCV-UFRGS	Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
IV	Intravenoso
Kg	Quilogramas
L	Litro
LACVET	Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias
MedFel	Serviço de Medicina Felina
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg	Miligramas
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/kg	Miligrama por quilograma
ml	Mililitro
ml/kg	Mililitros por quilograma
mmHg	Milímetros de mercúrio
Mpm	Movimentos por minuto
NH	Normohidratado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistólica

PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PPT	Proteínas Plasmáticas Totais
SC	Subcutânea
SID	Semel in die (uma vez ao dia)
SPN	Síndrome Paraneoplásica
SPV	Setor de Patologia Veterinária
SRD	Sem Raça Definida
TID	Ter in die (três vezes ao dia)
TP	Tempo de protrombina
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
TR	Temperatura Retal
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
uL	Microlitro
VO	Via Oral
µg	Micrograma

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aferição e variação de parâmetros fisiológicos durante os turnos da internação do paciente. O Dia 1 corresponde ao dia do primeiro atendimento.....	19
--	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Ultrassonografia abdominal do paciente. **A:** Estruturas ecogênicas puntiformes indicando alta celularidade no líquido livre abdominal. **B:** Intestino moderadamente corrugado, com conteúdo alimentar presente, locais sem definição das camadas intestinais. **C:** Baço com parênquima homogêneo, normoecogênico com contornos regulares e bordos finos. Mesentério reativo adjacente (seta) **D:** Líquido livre cranial e caudal a bexiga (*)..... 14
- Figura 2 - Radiografia toracoabdominal do felino. **A (projecção latero-lateral direita) e B (projecção Latero-lateral esquerda).** Moderada opacificação de campos pulmonares de padrão intersticial difuso a estruturado (aspecto miliar). **C (projecção ventro-dorsal).** Aumento de radiopacidade intra-abdominal (efusão abdominal) sobrepondo parcialmente silhueta hepática e renal, e entremeando alças intestinais com lúmen preenchido por conteúdo gasoso e heterogêneo/alimentar. Cólon levemente distendido. Caudal ao estômago, área heterogênea de opacificação tendendo a tecidos moles (seta). 15
- Figura 3 - Necropsia realizada no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV UFRGS), fotos macroscópicas do felino. **A:** Drenagem de líquido da cavidade abdominal. **B:** Líquido do abdômen, notar a opacidade e cor amarelada..... 17
- Figura 4 - Necropsia realizada no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV UFRGS), fotos macroscópicas do felino. **A:** Cavidade abdominal. O omento está ocupando um terço da cavidade abdominal e observa-se expansão por nódulos multifocais a coalescentes e brancos. Essas áreas correspondiam histologicamente a metástases de adenocarcinoma ductal pancreático (carcinomatose). **B:** Baço e omento. Omento está completamente substituído por nódulos. **C:** Estômago, fígado e pâncreas. Observar pâncreas (seta) associado a substituição por o tecido neoplásico similar ao observado no omento (*). **D:** Pulmão. Notam-se áreas discretamente elevadas, brancas e firmes sob a pleura. O parênquima pulmonar está moderadamente avermelhado..... 18
- Figura 5 - Adenocarcinoma ductal, pâncreas, felino, 40x, *Hematoxilina-Eosina* (HE). Observa-se proliferação neoplásica, parcialmente encapsulada de células epiteliais que formam ductos (setas) bem diferenciados com conteúdo no lúmen..... 19
- Figura 6 - Adenocarcinoma ductal pancreático, omento, felino, 40x HE. Presença de tecido neoplásico formando ductos (metástase) associados à acentuada proliferação de tecido conjuntivo focalmente extenso. Ainda, observa-se discreto infiltrado inflamatório multifocal moderado de linfócitos..... 20
- Figura 7 - Adenocarcinoma ductal pancreático, pulmão, felino, 40x H. Presença de células neoplásicas formando ductos (seta), associadas a área de necrose de coagulação focalmente extensa (*)...... 20

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. RELATO DE CASO.....	12
3. DISCUSSÃO.....	22
4. CONCLUSÃO.....	34
5. REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

O pâncreas é um órgão localizado no abdômen cranial, multilobulado e composto por uma porção exócrina (as células acinares) e uma porção endócrina (ilhotas de langerhans) (MUNDAY *et al.*, 2017; SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006). Seu lobo esquerdo está entre o cólon transversal e a curvatura maior do estômago, já o lobo direito, localizado próximo ao duodeno proximal (NELSON; COUTO, 2015b). A maior parte do volume do pâncreas é formada pelo tecido exócrino (JUBB; STENT, 2015). Suas unidades principais são o ácino e a rede ductal de conexões de dutos intra e interlobulares que conduzem ao ducto pancreático principal (WALLIG; SULLIVAN, 2018). Essa porção exócrina do pâncreas tem uma funcionalidade complexa, produzindo enzimas presentes no suco pancreático, como tripsina, quimotripsina, carboxipeptidase A e B, elastase, colagenase e amilase. A liberação de tais substâncias ativas no interior do tecido pancreático, que ocorre na pancreatite e em algumas neoplasias, podem ter efeitos devastadores no organismo (SOBRAL *et al.*, 2010).

Os diagnósticos diferenciais em felinos para uma massa pancreática incluem hiperplasia nodular, cistos e pseudocistos, neoplasia primária ou metastática e também, pancreatite (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; NICOLETTI *et al.*, 2018; TÖRNER *et al.*, 2019). Os tumores pancreáticos malignos incluem adenocarcinoma ductal, carcinoma de células acinares, carcinoma indiferenciado e carcinoma de células de ilhotas, conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de tumores em animais domésticos (HEAD *et al.*, 2003). No entanto, a neoplasia de pâncreas exócrino é rara em gatos e cães, sendo os tumores malignos (carcinoma, adenocarcinoma) mais comuns do que os adenomas benignos (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). No estudo de Seaman (2004), a partir de 15764 dados de felinos durante um período de 20 anos do estudo, foram relatados apenas dois gatos com adenoma pancreático e oito com adenocarcinomas pancreáticos. Sendo que, os maiores estudos desta neoplasia relatado na literatura incluem 47 gatos (TÖRNER *et al.*, 2019) e 34 gatos (LINDERMAN *et al.*, 2013). Essas frequências diferem do ser humano, já que o câncer de pâncreas é classificado como o 14º câncer mais comum e a 7ª maior causa de mortalidade por câncer no mundo (MCGUIGAN *et al.*, 2018), sendo estimado como o quarto tumor que mais matou nos EUA no ano de 2020 (SIEGEL *et al.*, 2020). O adenocarcinoma pancreático é uma doença letal com incidência crescente nos últimos anos, podendo se tornar a segunda principal causa de morte em pessoas por câncer em algumas regiões (MCGUIGAN *et al.*, 2018; SIEGEL *et al.*, 2020).

A incidência do adenocarcinoma pancreático em gatos aumenta com o envelhecimento, e ele se apresenta localmente invasivo, com alta propensão a metástases (BENNETT *et al.*, 2001; LINDERMAN *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2018; PRIESTER, 1974; SEAMAN, 2004). A presença da doença metastática é comum no momento do diagnóstico (FABBRINI *et al.*, 2005; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017) e, geralmente, os sinais clínicos se desenvolvem no estágio avançado da doença (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006). Clinicamente, o carcinoma pancreático felino pode ser difícil de distinguir da pancreatite felina (LINDERMAN *et al.*, 2013; SEAMAN, 2004; TÖRNER *et al.*, 2019); pois seus sinais clínicos são inespecíficos e costumam ser semelhantes aos que acompanham a pancreatite (BENNETT *et al.*, 2001; LINDERMAN *et al.*, 2013; TÖRNER *et al.*, 2019). Os sinais clínicos mais relatados em felinos são anorexia, perda de peso, letargia e vômitos. Também podem estar presentes, massa palpável no abdômen, algia abdominal, icterícia por colestase obstrutiva, distensão abdominal devido à massa tumoral, ou derrame abdominal devido à carcinomatose (BANNER *et al.*, 1979; LINDERMAN *et al.*, 2013; SEAMAN, 2004; SELMIC, 2019; SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006).

O prognóstico é ruim na maioria dos gatos, pois esses tumores metastatizam rapidamente (JUBB; STENT, 2015; SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006). O tempo de sobrevida geralmente é curto e informações sobre a resposta à terapia são escassas (LINDERMAN *et al.*, 2013; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). A confirmação citopatológica ou histopatológica é necessária para maior segurança diagnóstica, para possibilitar a diferença entre inflamação e neoplasia do pâncreas (AXIAK; HAHN, 2013; SEAMAN, 2004), além de distinguir entre outras neoplasias, pois, diferentemente do adenoma, o adenocarcinoma pancreático está associado a um prognóstico grave (BARAL, 2015).

Devido ao prognóstico grave, a inespecificidade de sinais clínicos em pacientes felinos e ao diagnóstico tardio da neoplasia, faz-se necessário maiores análises de casos desta doença no meio acadêmico. Desta forma, este trabalho tem como objetivo relatar um caso de adenocarcinoma ductal pancreático metastático em um felino, focando nos principais aspectos, apresentações clínicas, formas de diagnóstico e prognóstico dessa doença, além da descrição da apresentação de carcinomatose peritoneal em um felino.

2. RELATO DE CASO

Foi atendido no Serviço de Medicina Felina (MedFel) do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS (HCV-UFRGS), um felino, sem raça definida (SRD), macho, castrado, de 14 anos de idade, pesando 5,8kg. A queixa principal relatada era que o animal apresentava hiporexia há um dia e constipação com fezes ressecadas há três dias. Segundo tutor, notou-se um abaulamento abdominal há dois dias, assim como uma leve dificuldade para locomoção. Relatou também, emagrecimento progressivo nos últimos seis meses. Foi testado uma vez para a infecção do vírus da Leucemia felina (FeLV) e o vírus da Imunodeficiência felina (FIV), que resultou negativo. Porém, era um gato extradomiciliado, sem vacinações em dia.

No exame físico, o paciente apresentava-se alerta, com um escore corporal de 6/9 (ideal 5/9); escore muscular 1/3 (ideal 3/3), normocorado; TPC de 2 segundos (referência menor que 2 segundos); frequência cardíaca (FC) de 160bpm (referência de 120 a 240bpm); frequência respiratória (FR) de 32mpm (referência de 20 a 40 mpm). Além disso, apresentava desidratação moderada de 7%; temperatura retal (TR) de 37,5°C (referência de 36,7 – 38,9 °C); com pressão arterial sistólica (PAS) de 140mmHg (referência; 110,4 a 132,4 mmHg); normoglicêmico, 100mg/dL, (referência 73 a 134mg/dL) e, ausculta cardiopulmonar sem alterações evidentes. Os linfonodos poplíteos apresentavam-se aumentados de tamanho, e era evidente o abaulamento abdominal no paciente. Na palpação deste, confirmou-se a presença de efusão abdominal sem que o felino apresentasse desconforto abdominal.

Logo, foi realizada a drenagem da efusão peritoneal e nova palpação abdominal, notando-se retenção fecal e massa palpável, cranialmente. Também foram coletados exames de sangue, e ambos os materiais, sangue e efusão abdominal, foram encaminhados para análises no Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LACVET) da UFRGS.

Em torno de 200 ml de um líquido discretamente turvo e de cor amarelo palha foram drenados da cavidade abdominal. O resultado da citologia foi consistente com transudato rico em proteínas, sugerindo efusão neoplásica de origem epitelial, pois a população celular predominantemente da efusão era composta por células de origem epitelial, dispostas isoladamente e em aglomerados acinares, apresentando critérios de malignidade, tais como anisocitose, eventual macrocitose, anisocariose, núcleo paracentral, cromatina frouxa e grosseira e nucléolos ocasionalmente evidentes e algumas células exibiam anel em sinete.

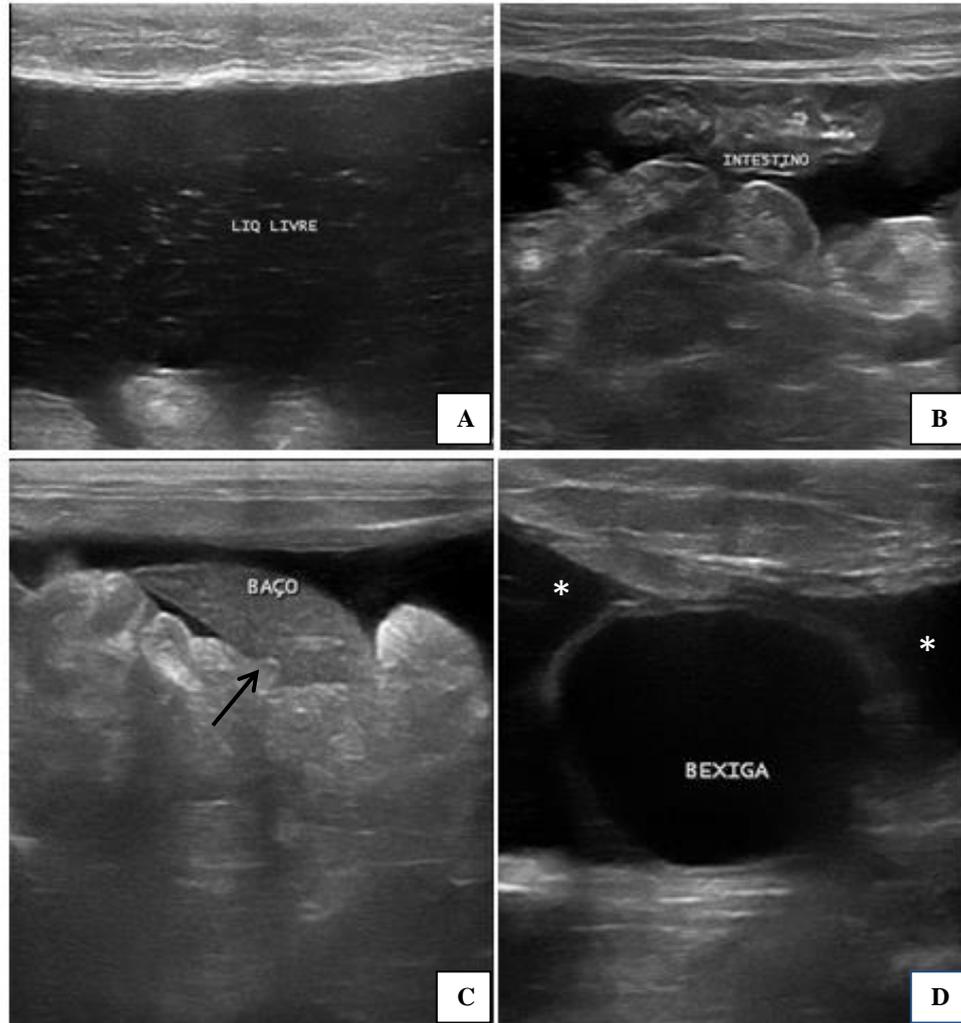
No eritrograma não havia alterações e, na hematoscopia, uma cruz de anisocitose foi relatada. Já no leucograma, constatou-se uma leucocitose de 32800/uL (valor de referência

5000 a 19500/uL) por neutrofilia de 28536/uL (valor de referência 2500 a 12500/uL), monocitose de 3608/uL (valor de referência 0 a 850/uL) e linfopenia de 328/uL (valor de referência 1500 a 7000/uL). O plaquetograma indicou trombocitose de 670.000/uL (valor de referência 200.000 a 300.000/uL). Os exames bioquímicos solicitados foram: concentração sérica de albumina, ureia, creatinina, atividade sérica de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT) e proteínas plasmáticas totais (PPT). Destes, a única alteração encontrada foi uma azotemia discreta, com creatinina de 2,0 mg/dL (valor de referência 0,8 a 1,8 mg/dL) e ureia de 73 mg/dL (valor de referência 32 a 54 mg/dL).

O tratamento instituído durante a internação do paciente iniciou-se com fluidoterapia endovenosa em bomba de infusão na frequência de 40ml/kg/dia de solução de Ringer's com Lactato de sódio (RL) e, após 8 horas, passou para 30ml/kg/dia, devido a melhora da desidratação (5%). Instituiu-se o tratamento com dipirona na dose de 25mg/kg uma vez ao dia (SID) por via intravenosa (IV), metadona 0,1mg/kg três vezes ao dia (TID), lactulose na dose de 2 ml/gato, TID, por via oral (VO). Após a primeira defecação, passou-se para duas vezes ao dia (BID) a lactulose.

O paciente foi encaminhado para realizar a ultrassonografia abdominal. No laudo relatavam-se as seguintes alterações: presença de líquido livre na cavidade abdominal; vesícula biliar com discreta presença de lama biliar; intestinos com alguns segmentos corrugados, outros sem definição das camadas e presença de imagens irregulares sem limites definidos, sendo que os movimentos peristálticos não foram visibilizados, provavelmente devido a uma neoplasia em intestino. Pâncreas e adrenais não foram visibilizados. Demais órgãos apresentavam-se normais.

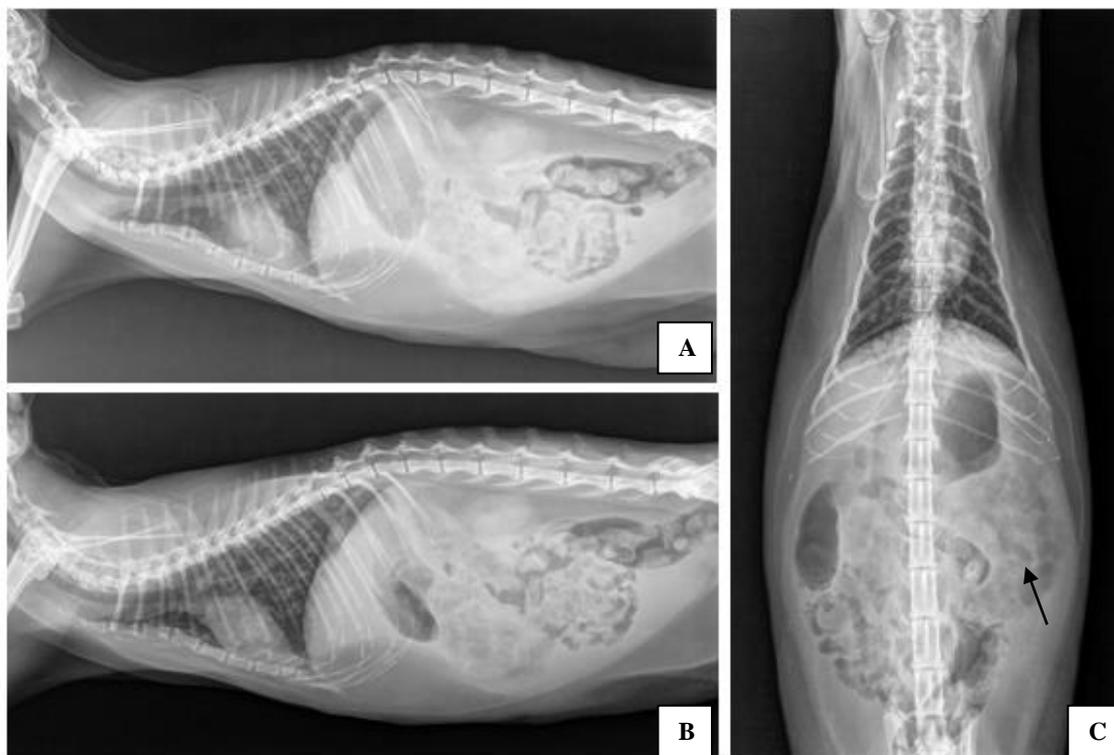
Figura 1 – Ultrassonografia abdominal do paciente. **A:** Estruturas ecogênicas puntiformes indicando alta celularidade no líquido livre abdominal. **B:** Intestino moderadamente corrugado, com conteúdo alimentar presente, locais sem definição das camadas intestinais. **C:** Baço com parênquima homogêneo, normoecogênico com contornos regulares e bordos finos. Mesentério reativo adjacente (seta). **D:** Líquido livre cranial e caudal a bexiga (*).



Fonte: Cedida por Ângela M. Linck, 2019.

Devido à suspeita inicial de neoplasia, foi realizado no Setor de Imagem da UFRGS (Imagem HCV-UFRGS), radiografia de tórax em três projeções. Neste, observou-se uma moderada opacificação de campos pulmonares de padrão intersticial difuso, tendendo a estruturado, sugerindo metástase pulmonar. O abdômen também foi incluído na imagem, indicando um aumento da radiopacidade intra-abdominal, de aspecto homogêneo e densidade água (cinza claro).

Figura 2 – Radiografia toracoabdominal do felino. **A (projeção latero-lateral direita)** e **B (projeção Latero-lateral esquerda)**. Moderada opacificação de campos pulmonares de padrão intersticial difuso a estruturado (aspecto miliar). **C (projeção ventro-dorsal)**. Aumento de radiopacidade intra-abdominal (efusão abdominal) sobrepondo parcialmente silhueta hepática e renal, e entremecendo alças intestinais com lúmen preenchido por conteúdo gasoso e heterogêneo/alimentar. Cólon levemente distendido. Caudal ao estômago, área heterogênea de opacificação tendendo a tecidos moles (seta).



Fonte: Imagem HCV-UFRGS, 2019.

Logo após, uma sonda nasogástrica de número seis foi colocada e fixada no paciente para alimentação e administração de medicações por via oral. Também, foi acrescido à prescrição de citrato de maropitant na dose de 1mg/kg, SID, IV. Iniciou-se com antibiótico de amplo-espectro, ampicilina, na dose de 22mg/kg, TID, IV. Também, devido a alterações intestinais, foi aplicada uma única vez a vitamina B12 na dose de 250 µg/gato pela via subcutânea (SC).

Para auxiliar no diagnóstico, foi indicada punção aspirativa guiada por ultrassom ou biópsia por laparotomia exploratória. Assim, nova coleta de sangue foi realizada para testar os tempos de coagulação. O tempo de protrombina (TP) resultou em 12 segundos (referência menor que 12 segundos), e, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) que resultou em 30 segundos, acima do valor de referência para gatos (12 a 22 segundos). Também, foi administrado vitamina K1, via SC, na dosagem de 2,5 mg/kg BID, e após, SID.

Durante a internação, foram drenados 100 ml e 1,0L de efusão abdominal, no segundo e no terceiro dia, respectivamente. A efusão manteve-se com o mesmo aspecto turvo e de cor

amarelo palha. O paciente apresentou piora no quadro clínico, com hipotermia e hipotensão. Foi realizada infusão endovenosa de salina hipertônica (7%) na dosagem de 4ml/kg durante 10 minutos, na tentativa de restabelecer a pressão arterial. Após a administração, os valores da PAS começaram a aumentar gradativamente, conforme a avaliação feita a cada 30 minutos; de 78mmHg para 94mmHg, seguido de: 100, 108 e 110mmHg. Desde a primeira noite da internação, o paciente apresentava-se hipotérmico, sendo necessário o contínuo aquecimento durante a internação dele. A Tabela 1 demonstra alguns dos parâmetros aferidos do paciente durante a internação.

Tabela 1 - Aferição e variação de parâmetros fisiológicos durante os turnos da internação do paciente. O Dia 1 corresponde ao dia do primeiro atendimento.

	Manhã	Tarde	Noite
Dia 1			
PAS (mmHg)	140	150	-
TR (C°)	37,5	37	36,1 a 37,8
Glicemia (mg/dL)	100	110	95
Dia 2			
PAS (mmHg)	110	100	95 a 100
TR (C°)	35,3	36,5	36,1 a 37,2
Glicemia (mg/dL)	130	83	90
Dia 3			
PAS (mmHg)	90 a 100	78* a 108	110 a 130
TR (C°)	35,0 a 36,6	36,8 a 37,8	37,0 a 37,2
Glicemia (mg/dL)	112	119	-
Dia 4			
PAS (mmHg)	-	-	-
TR (C°)	37,6	-	-
Glicemia (mg/dL)	111	-	-

Fonte: autora. *Administrada salina hipertônica 7%. Valores de referência: PAS (mmHg) 110,4 a 132,4 (PAYNE *et al.*, 2017); TR (C°) 36,7–38,9 (LEVY *et al.*, 2015); glicemia (mg/dL) 73 a 134 (KANEKO, 2008).

Infelizmente, no quarto dia de internação, o paciente apresentava-se apático, com pulso fraco e filiforme e a PAS não foi perceptível aos aparelhos de *Doppler* vascular. O paciente permanecia sendo aquecido para manter-se normotérmico, além de ter apresentado uma piora da desidratação (7%) e mucosas hipocoradas. O tutor optou então por eutanásia.

O paciente foi encaminhado para necropsia por interesse veterinário no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV UFRGS). No exame macroscópico da cavidade

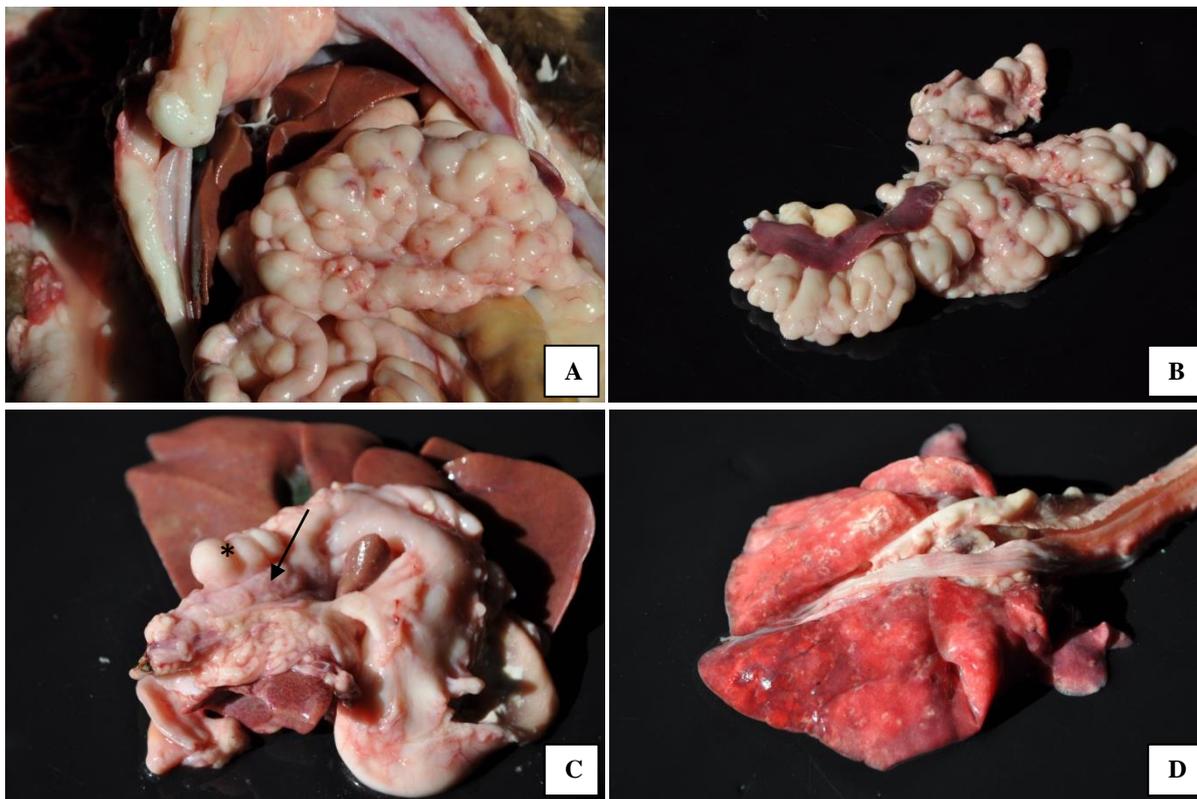
abdominal (Figuras 3-4), evidenciou-se 740ml de líquido amarelo opaco. O peritônio e o diafragma estavam difusamente firmes e brancacentos. O omento estava acentuadamente espessado com aspecto multilobulado e apresentando áreas multifocais nodulares firmes, medindo de 0,1 a 3 cm. Já o pâncreas estava acentuadamente firme, com superfície irregular e contendo nódulos brancacentos a avermelhados, medindo de 0,1 a 0,5 cm. O fígado estava discretamente aumentado com áreas multifocais nodulares firmes e brancacentas semelhantes às descritas anteriormente. No intestino grosso e delgado havia moderado espessamento da submucosa por edema. Na cavidade torácica, os pulmões foram visualizados com áreas multifocais puntiformes nodulares brancacentas e firmes, assim como, áreas multifocais brancacentas sobre a superfície do órgão.

Figura 3 – Necropsia realizada no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV UFRGS), fotos macroscópicas do felino. **A:** Drenagem de líquido da cavidade abdominal. **B:** Líquido do abdômen, notar a opacidade e cor amarelada.



Fonte: SPV UFRGS, 2019.

Figura 4 – Necropsia realizada no Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV UFRGS), fotos macroscópicas do felino. **A:** Cavidade abdominal. O omento está ocupando um terço da cavidade abdominal e observa-se expansão por nódulos multifocais a coalescentes e brancacentos. Essas áreas correspondiam histologicamente a metástases de adenocarcinoma ductal pancreático (carcinomatose). **B:** Baço e omento. Omento está completamente substituído por nódulos. **C:** Estômago, fígado e pâncreas. Observar pâncreas (seta) associado a substituição por o tecido neoplásico similar ao observado no omento (*). **D:** Pulmão. Notam-se áreas discretamente elevadas, brancacentas e firmes sob a pleura. O parênquima pulmonar está moderadamente avermelhado.

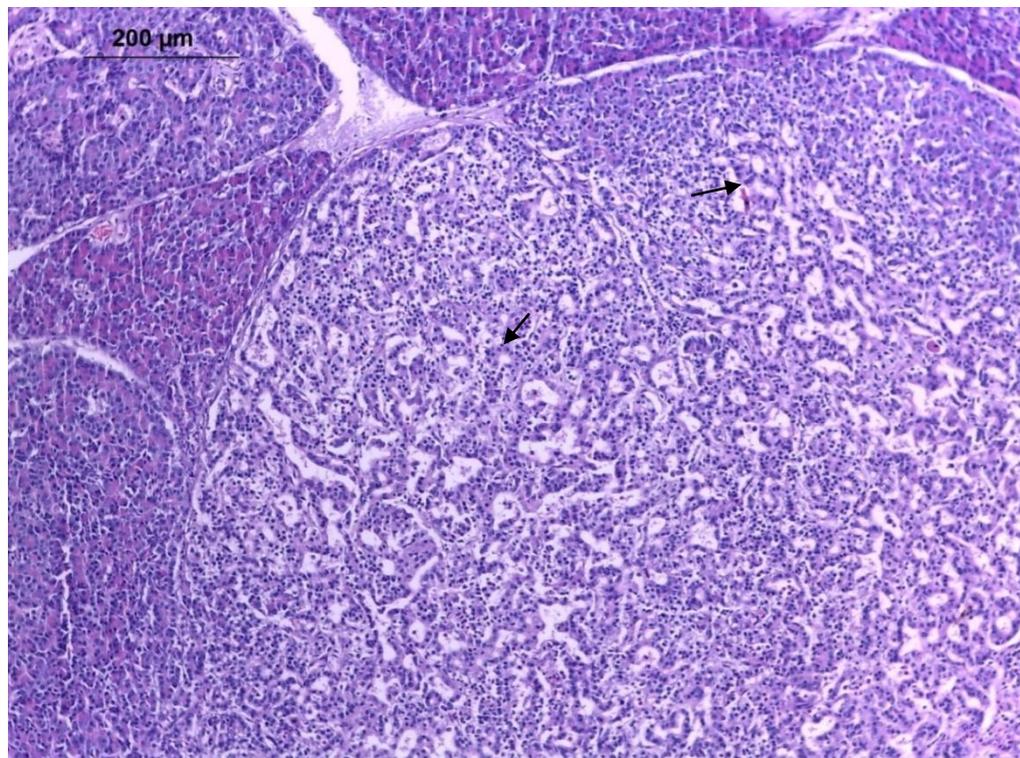


Fonte: SPV UFRGS, 2019.

No exame microscópico, observou-se no pâncreas estruturas nodulares em meio ao parênquima pancreático (Figura 5). Nele, havia proliferação neoplásica de células epiteliais arranjadas em túbulos ou ácinos e sustentadas por moderado estroma de tecido conjuntivo. Havia moderada anisocitose, acentuada anisocariose e raras figuras de mitose. Ocasionalmente, no interior de estruturas acinares observou-se deposição de material basofílico amorfo. Notou-se ainda, um infiltrado inflamatório multifocal com acentuada quantidade de linfócitos, neutrófilos íntegros e degenerados e macrófagos, além de áreas multifocais de necrose com deposição de restos celulares e material eosinofílico fibrilar (fibrina). A cápsula do pâncreas apresentava-se espessada com deposição de tecido conjuntivo fibroso. No omento, também foi verificado infiltrado neoplásico multifocal similar ao descrito no pâncreas, com tecido conjuntivo extremo, chegando a invadir a gordura abdominal (Figura 6). A mesma proliferação neoplásica foi visualizada infiltrando a cápsula e o tecido adjacente

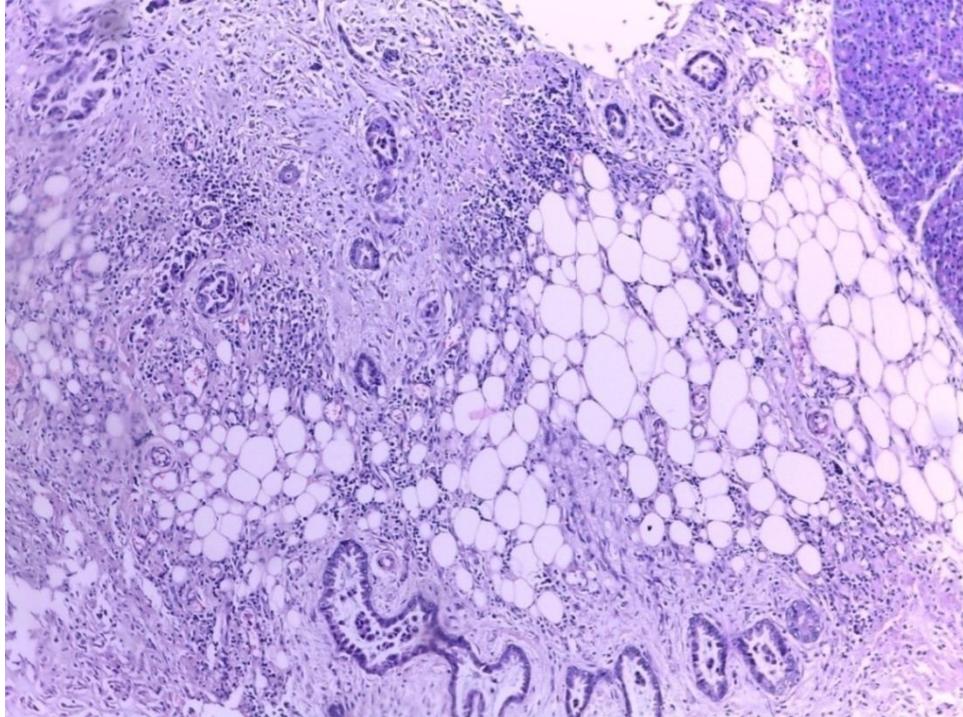
adiposo do baço. Assim como no peritônio e musculatura diafragmática; no parênquima pulmonar (Figura 7) e hepático; nas serosas do estômago, da bexiga e dos intestinos grosso e delgado. Associada às células neoplásicas desses órgãos, havia muita deposição de tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório. No fígado e pulmão, em meio às células tumorais, observou-se também, áreas multifocais de hemorragia e necrose. No parênquima pulmonar, visualizou-se edema alveolar difuso. E, no fígado, colestase discreta.

Figura 5 – Adenocarcinoma ductal, pâncreas, felino, 40x, *Hematoxilina-Eosina* (HE). Observa-se proliferação neoplásica, parcialmente encapsulada de células epiteliais que formam ductos (setas) bem diferenciados com conteúdo no lúmen.



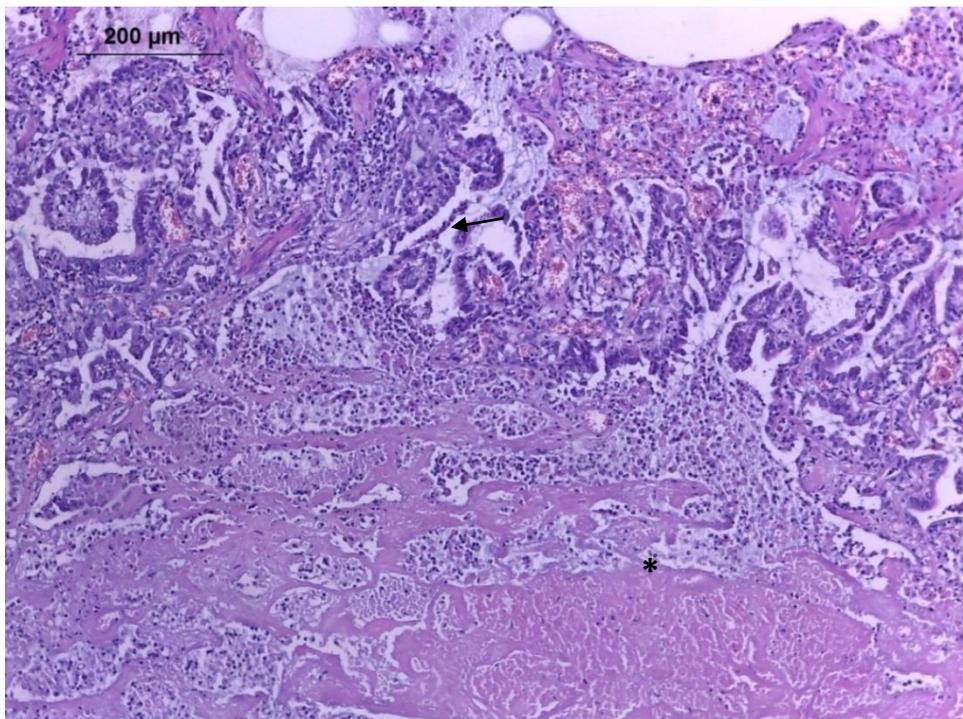
Fonte: SPV UFRGS, 2019.

Figura 6 – Adenocarcinoma ductal pancreático, omento, felino, 40x HE. Presença de tecido neoplásico formando ductos (metástase), associado à acentuada proliferação de tecido conjuntivo focalmente extenso. Ainda, observa-se discreto infiltrado inflamatório multifocal moderado de linfócitos.



Fonte: SPV UFRGS, 2019.

Figura 7 – Adenocarcinoma ductal pancreático, pulmão, felino, 40x H. Presença de células neoplásicas formando ductos (seta), associadas a área de necrose de coagulação focalmente extensa (*).



Fonte: SPV UFRGS, 2019.

Com base nas alterações macroscópicas e microscópicas, o diagnóstico *post-mortem* foi de adenocarcinoma ductal pancreático metastático, com carcinomatose peritoneal.

3. DISCUSSÃO

O carcinoma pancreático exócrino é uma doença agressiva em pessoas, gatos e cães (LINDERMAN *et al.*, 2013). Sendo relativamente raro em felinos, os sinais clínicos podem não ser específicos e o diagnóstico pode ser feito tão tarde que as metástases já estarão presentes (SOBRAL *et al.*, 2010). Este relato é uma evidência dessas condições.

Segundo a literatura, a idade avançada é um fator de risco para o adenocarcinoma pancreático (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; PRIESTER, 1974) porém, a hiperplasia nodular pancreática também é um achado comum em cães e gatos idosos (SELMIC, 2019). O paciente deste relato, de 14 anos de idade, ficou acima da faixa etária mais comum. Os estudos indicam uma prevalência maior em gatos com idade média de 11 a 12 anos, mas existe uma variação de 4 a 20 anos (BANNER *et al.*, 1979; HAHN; AXIAK, 2013; HECHT *et al.*, 2007; LINDERMAN *et al.*, 2013; NICOLETTI *et al.*, 2018; SEAMAN, 2004; TÖRNER *et al.*, 2019). Recentemente, no estudo de Törner *et al.* (2019), foi relatado um gato com 2 anos de idade com este tipo de tumor, indicando que o tumor pode aparecer também em gatos jovens. Em humanos, sabe-se que a incidência desse tumor é também maior em idosos, sendo mais prevalente em homens do que em mulheres (MCGUIGAN *et al.*, 2018). Entretanto, entre os felinos, não existe uma predisposição sexual para o desenvolvimento desse tumor (BANNER *et al.*, 1979; SEAMAN, 2004; TASKER *et al.*, 1999). O diabetes *mellitus* é considerado um fator de risco em pessoas e, em gatos, o adenocarcinoma pode estar associado a essa doença, devido à compressão exercida pela massa sob as células das ilhotas (HAHN; AXIAK, 2013; MCGUIGAN *et al.*, 2018; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). No presente relato, não houve evidências clínicas de diabetes e o paciente apresentou-se normoglicêmico durante o período de internação. Porém, urinálise e frutossamina sérica não foram analisadas.

A apresentação clínica de gatos com neoplasia pancreática exócrina é inespecífica (STEINER; WILLIAMS, 1999), pois pode ser comum a todas as doenças pancreáticas (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). No estudo de Seaman (2004), foi observado que 50% dos gatos apresentaram sinais clínicos por menos de sete dias e 50% por mais de um mês, o que caracterizou sinais clínicos bimodais dessa doença. A queixa principal relatada pelo tutor foi de três dias desde o surgimento dos sinais clínicos, que incluíram hiporexia, constipação, dificuldade ambulatoria e abaulamento abdominal. Todavia, o emagrecimento progressivo foi perceptível durante os últimos seis meses, portanto, observaram-se sinais clínicos inespecíficos com ambas as características temporais. Os sinais clínicos comumente descritos na literatura envolvendo o adenocarcinoma pancreático em gatos incluem: anorexia, vômitos,

dor abdominal, perda de peso com apetite normal, icterícia, depressão e letargia (HAHN; AXIAK, 2013; JUBB; STENT, 2015). Letargia e apatia foram vistos apenas durante a internação do paciente. Já a desidratação e constipação não são sinais clínicos comuns, como observado no estudo de Linderman *et al.* (2013). Provavelmente, a constipação do paciente foi associada à dificuldade de defecação pela distensão abdominal e pela desidratação moderada, com consequente desidratação das fezes. Além de que, a constipação poderia estar relacionada também à hiporexia do animal. Independentemente de o felino estar se alimentando normalmente nos últimos meses, a perda de peso progressiva do paciente possivelmente ocorreu pelo esgotamento da massa muscular magra e do tecido adiposo, e isso pode estar associado a localização gastrointestinal do tumor, assim como pela caquexia do câncer (HERRERA, 2016). Algumas outras formas menos comuns de sinais clínicos podem incluir: diarreia (ANDREWS, 1973), sintomas de doença metastática (SELMIC, 2019) e alopecia paraneoplásica (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006). Essa síndrome paraneoplásica, apesar de não ser patognomônica da doença por também ocorrer em adenocarcinomas biliares e hepatocelulares, pode ajudar a direcionar ao diagnóstico. Apresenta-se como uma alopecia não pruriginosa que deixa a pele brilhante, sem elasticidade e com pelos facilmente epilados, podendo ocorrer de forma simétrica no ventre, na face e nos membros do felino (FLORIZOONE, 2008; TASKER *et al.*, 1999). Outras condições, como a paniculite cutânea e visceral e a esteatite, que também foram associadas ao tumor pancreático em gatos, possivelmente sendo o resultado da liberação sistêmica de enzimas lipolíticas (FABBRINI *et al.*, 2005). Porém, essas alterações citadas não foram visualizadas no paciente deste relato.

No exame físico, pode-se notar massa abdominal epigástrica (HAHN; AXIAK, 2013; SEAMAN, 2004;) e derrame abdominal (LINDERMAN *et al.*, 2013; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; ROSATELLI *et al.*, 2012). Mesmo sem indicativos de algia abdominal na palpação, o paciente melhorou a ambulação logo após a paracentese abdominal e, também, foi possível confirmar a presença de massa palpável no abdômen do paciente. Os diagnósticos diferenciais para massas abdominais epigástricas incluem linfoma ou adenocarcinoma intestinal, mastocitoma, neoplasia renal, neoplasia adrenal, assim como massas pancreáticas (TASKER *et al.*, 1999). Já os diagnósticos diferenciais para massas pancreáticas incluem hiperplasia nodular, cistos, pseudocistos, neoplasias primárias ou metastáticas e também, pancreatite (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; NICOLETTI *et al.*, 2018; TÖRNER *et al.*, 2019). A hiperplasia nodular do pâncreas é um achado comum em cães e gatos mais velhos. Raramente, está associada a doença clínica, mas pode potencialmente interferir na avaliação

diagnóstica do pâncreas em relação a outras doenças, como as neoplasias (HAHN; AXIAK, 2013; STEINER; WILLIAMS, 1999). Outro achado incidental incluem os adenomas pancreáticos, que geralmente são assintomáticos, mas podem comprimir o parênquima pancreático e devem fazer parte dos diferenciais de massas pancreáticas (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; SEAMAN, 2004).

A patologia clínica, tanto nas avaliações hematológicas como bioquímicas, é inespecífica (SELMIC, 2019), mas pode revelar neutrofilia ou concentrações elevadas de enzimas hepáticas (LINDERMAN *et al.*, 2013; SEAMAN, 2004). A neutrofilia encontrada pode ser atribuída à inflamação causada pelo tumor ou necrose tumoral (BENNETT *et al.*, 2001). Diferentemente, a trombocitose é uma anormalidade hematológica muito comum na população felina e geralmente está associada secundariamente a condições gastrointestinais, endócrinas, doenças inflamatórias/infecciosas e neoplásicas, como síndrome paraneoplásica (SPN) ou, de forma fisiológica, quando ocorre uma trombocitose rebote após um episódio trombocitopênico ou induzida por epinefrina (HOGAN *et al.*, 1999; RIZZO *et al.*, 2007). Essas origens da trombocitose não puderam ser completamente avaliadas devido à falta de análises seriadas do hemograma completo do paciente. Mas, provavelmente, decorreu do somatório das comorbidades do paciente, incluindo a neoplasia em si e sua consequente inflamação, o estresse da coleta e também, a hemoconcentração sanguínea. Já a linfopenia, que também é comum em gatos doentes, geralmente está associada a um leucograma de estresse (RIZZO *et al.*, 2007), e a monocitose pode ser considerada um achado inespecífico em gatos, o que apresenta pouco valor diagnóstico (JAVINSKY, 2016). Provavelmente devido à desidratação do paciente no momento da coleta, verificou-se uma azotemia pré-renal. Também, a proteína plasmática total pode estar com um valor superestimado, pois se espera perder proteína no líquido abdominal drenado.

A compressão da veia porta ou da cava caudal, tanto pela massa primária do adenocarcinoma pancreático, assim como pela metástase peritoneal, resultam em ascite (MONTEIRO; O'BRIEN, 2004; SOBRAL, *et al.*, 2010). O derrame abdominal, no momento do diagnóstico, pode ser um indicativo de prognóstico negativo, com sobrevida estimada em 30 dias (LINDERMAN *et al.*, 2013). Devido à esfoliação de células neoplásicas e/ou reativas na cavidade corporal, pode-se ter o acúmulo de efusões altamente celulares, e os carcinomas tendem a esfoliar células em efusões (DEMPSEY; EWING, 2011). Porém, a citologia de líquido ascítico revela células neoplásicas em menos de 25% dos casos (SHERDING; BIRCHARD; JOHNSON, 2006). O mesotélio sofre hiperplasia e esfoliação sempre que um derrame se forma na cavidade abdominal (FRIEDRICH; YOUNG, 2020) e, muitas vezes,

células de carcinoma assemelham-se a células mesoteliais reativas. Estas também são difíceis de diferenciar das células mesoteliais neoplásicas (mesotelioma) ou de células epiteliais malignas (carcinoma) (RAKICH; LATIMER, 2011; REBER; THOMPSON, 2010). No presente caso, com a análise citológica da efusão abdominal, o diagnóstico de neoplasia glandular maligna foi mais sugestivo, pois foi possível identificar células em aglomerados acinares e a presença de células em anel de sinete. Estas células podem ocorrer nos adenocarcinomas, pois são tumores secretores e o produto secretor é suficiente para deslocar o núcleo periféricamente, formando um vacúolo não corado na citologia, o que caracteriza o anel em sinete (ROOT; LORD, 1971; RAKICH; LATIMER, 2011; REBER; THOMPSON, 2010). Porém, sabe-se que a presença dessas células não é necessariamente indicativa de diferenciação glandular (HIRZ; HERDEN, 2016; LOS MONTEROS *et al.*, 2003).

No exame de ultrassonografia abdominal, a neoplasia pancreática pode se apresentar como uma massa hipocóica ou um nódulo no pâncreas, mas também ocorre infiltração difusa, muito comum em gatos, com espessamento irregular e múltiplos nódulos hipocóicos, ou até mesmo, um pâncreas de aparência normal (BENNETT *et al.*, 2001; HECHT, 2007; SEAMAN, 2004; SOBRAL; NARDI, 2016). Outros achados podem incluir pâncreas de tamanho normal e ducto pancreático dilatado; hiperecogenicidade da gordura peripancreática; derrame abdominal; linfadenopatia abdominal e obstrução do ducto biliar comum (HECTH, 2007; LINDERMAN *et al.*, 2013). Entretanto, a apresentação de uma massa, nódulos pancreáticos multifocais, aumento de pâncreas, obstrução biliar extra hepática e linfadenopatia peripancreática, também são achados comuns em gatos com hiperplasia nodular pancreática e neoplasia (HECTH, 2007). No estudo de imagem ultrassonográfica abdominal realizada no paciente, poucas alterações foram relatadas. A hipercogenicidade do mesentério e o derrame abdominal foram observados conforme relatado na literatura, entretanto, outras alterações inespecíficas foram visualizadas. A corrugação da parede intestinal, embora seja um achado inespecífico, deve alertar para a possibilidade de pancreatite, enterite, peritonite, linfangiectasia intestinal, neoplasia ou isquemia da parede intestinal (MOON; BILLER; ARMBRUST, 2003; NYLAND; NEELIS; MATTOON, 2015). O corrugamento da parede intestinal pode ter ocorrido devido a efusão abdominal, a carcinomatose, e a provável liberação de enzimas pancreáticas. Associado a isso, foi verificado distúrbio de motilidade intestinal provocado pela infiltração neoplásica intestinal, conhecido como íleo paralítico. Também, a perda da definição de camadas intestinais pode ser encontrada em doenças inflamatórias intestinais, e como parte do conjunto de alterações que

envolvem neoplasias intestinais, ao exemplo, linfoma, adenocarcinomas e mastocitomas intestinais (GASCHEN, 2011; NYLAND; NEELIS; MATTOON, 2015).

Muitas sobreposições de aparências podem ocorrer na ultrassonografia abdominal em casos de neoplasias pancreáticas, hiperplasia nodular e pancreatite, sendo difícil diferenciar essas condições (ARMSTRONG; WILLIAMS, 2012; BENNETT *et al.*, 2001). Uma forma de distinguir pancreatite de neoplasia é tratar a pancreatite. Esta tenderá a melhorar conforme o acompanhamento de exames de imagem seriados, ao contrário da neoplasia (MATTOON; NYLAND, 2015). Na imagem ultrassonográfica, massas com diâmetros maiores de 2,0 cm no pâncreas têm grandes chances de serem neoplásicas ao invés da hiperplasia nodular, que se apresenta como pequenos nódulos (menores que 1,0cm) (HECHT, 2007). Porém, o adenocarcinoma pancreático pode ser visualizado como múltiplos nódulos pancreáticos, variando de diâmetros pequenos (<1,0cm) até maiores (6,0cm) (TÖRNER *et al.*, 2019), sendo que a maioria é maior que 1,0cm no momento do diagnóstico (LINDERMAN *et al.*, 2013). Infelizmente, uma nova avaliação ultrassonográfica não foi permitida pelo tutor e apenas pode-se visualizar e mensurar os nódulos no período *post-mortem*, que variaram de 0,1 a 3,0cm de diâmetro. Por fim, uma massa pancreática pode ou não ser visível na ultrassonografia (SEMAN, 2004). E, apesar do exame de ultrassonografia abdominal ser a modalidade mais comumente utilizada para o diagnóstico de pancreatite e outras doenças pancreáticas, podem ocorrer falsos positivos e falsos negativos (XENOULIS *et al.*, 2016), sendo que a precisão do ultrassom no diagnóstico de tumores pancreáticos em gatos é desconhecida (HECTH, 2007).

Quando a massa é identificada sob orientação do ultrassom, a aspiração por agulha fina ou biópsia transcutânea podem ser realizadas (STEINER; WILLIAMS, 1999). A *punção aspirativa por agulha fina* (PAAF) guiada por ultrassom é um exame seguro e eficaz para diagnóstico de distúrbios pancreáticos, sendo útil para diferenciar lesões neoplásicas de não neoplásicas (BELL; LATOUCHE; BORJESSON, 2019). Porém, amostras com baixa celularidade podem ocorrer quando há proliferação acentuada de tecido conjuntivo fibroso sendo a biópsia necessária (BELL; LATOUCHE; BORJESSON, 2019). Os aspirados têm alta precisão diagnóstica ao confirmar um adenocarcinoma acinar, enquanto os adenocarcinomas ductais podem não produzir células suficientes para o diagnóstico citológico (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). No estudo de Crain (2015), a PAAF guiada por ultrassom do pâncreas, obteve uma taxa baixa de recuperação citológica (67%), mas uma boa concordância com a histopatologia (86%) e felizmente, não aumentou as taxas de complicações ou mortalidade naqueles gatos submetidos à aspiração pancreática, em comparação com aqueles

que o não fizeram, e a maioria das complicações foram vistas quando um segundo órgão foi aspirado, normalmente o fígado. Com certeza, pela dificuldade em diferenciar células do carcinoma de células mesoteliais reativas na citologia dos fluidos da cavidade, a aspiração do tecido em si tem uma taxa maior de sucesso do que a citopatologia do derrame (BENNETT *et al.*, 2001). E mesmo com a utilização da PAAF guiada por ultrassom, é necessário requerer uma investigação adicional para estabelecer o diagnóstico (CRAIN *et al.*, 2015).

A radiografia abdominal é importante para avaliar detalhes peritoneais, padrões intestinais e o deslocamento de vísceras por grandes massas abdominais, mas quando há grande quantidade de fluido abdominal, a qualidade da imagem fica inferior (GRIFFIN, 2020). As possíveis anormalidades radiográficas em um tumor pancreático felino são o derrame abdominal com diminuição do detalhe da margem serosa, e o efeito de massa (BENNETT *et al.*, 2001; HECTH, 2007). No paciente relatado, o derrame abdominal foi facilmente identificado, assim como o acúmulo de fezes e gases, promovendo a distensão do cólon. A constipação pode ocorrer devido a fatores fecais como a desidratação do paciente, também pela reticência em se posicionar para defecar em consequência do abaulamento abdominal, assim como por obstrução física pela massa, mas é incomum ocorrer distalmente em gatos (BARAL, 2016b). O achado mais relevante da radiografia abdominal foi a presença de uma área heterogênea de opacificação, caudal ao estômago, tendendo a tecidos moles. Segundo Root e Lord (1971), a radiografia abdominal que apresenta densidades irregulares e nodulares com um padrão difuso por toda a cavidade peritoneal e, principalmente, no abdômen cranioventral, é indicativa de carcinomatose peritoneal. O que corrobora com as imagens produzidas no paciente descrito, assim como a grande presença de efusão, que obscureceu parte da carcinomatose.

A carcinomatose abdominal refere-se à disseminação generalizada da neoplasia epitelial na cavidade (ETTINGER; BARRET, 1995). A fonte mais comum de metástase peritoneal tem sido a neoplasia de estruturas epiteliais ou glandulares abdominais (MONTEIRO; O'BRIEN, 2004). Quando um carcinoma abdominal rompe sua cobertura peritoneal, células tumorais epiteliais ou glandulares podem ser liberadas para a cavidade peritoneal ou, também, quando metastatizam para nódulos linfáticos abdominais e se estendem pelo peritônio causando efusão devido ao aumento da permeabilidade vascular pela inflamação provocada ou pela obstrução de vasos linfáticos (ROOT; LORD, 1971). Sendo assim, os tumores pancreáticos apresentam um comportamento invasivo ao se implantarem no peritônio (FABBRINI *et al.*, 2005). Nos achados ultrassonográficos de carcinomatose, podem ser visualizadas massas pequenas, separadas a confluentes, hipocóicas, redondas ou ovais, ao

longo do peritônio conector dos gatos (MONTEIRO; O'BRIEN, 2004). As massas peritoneais parietais e viscerais apoiam o diagnóstico de carcinomatose e, como relatado no estudo de Monteiro e O'Brien (2004), a carcinomatose em peritônio conectante foi a forma mais frequente nos felinos. Isso foi confirmado apenas no estudo macroscópico *post-mortem* do paciente, e também foi possível ver o acometimento do tecido peritoneal parietal na histopatologia.

Massas na conexão peritoneal pode ser um achado muito específico para carcinomatose em gatos, porém, o diagnóstico é desafiador, a menos que o paciente tenha uma malignidade primária já identificada (MONTEIRO; O'BRIEN, 2004; ROOT; LORD, 1971). Em cães e gatos, as principais causas de implantação peritoneal carcinomatosas são colangiocarcinomas, adenocarcinomas pancreáticos, adenocarcinomas ovarianos em fêmeas ou carcinoma prostático em machos. (REBER; THOMPSON, 2010). O carcinoma²⁹ do ducto biliar é o tumor hepatobiliar maligno mais comum em gatos, sendo que metástases intraperitoneais difusas e carcinomatose ocorrem em 67% a 80% dos casos (LIPTAK, 2020). O intestino delgado é o local aonde há maior aparecimento de neoplasias na cavidade abdominal em felinos, e os tipos histológicos mais frequentes são o linfoma e o adenocarcinoma. O adenocarcinoma gastrointestinal costuma fazer carcinomatose e metástase em linfonodos podendo acometer o pulmão (MONTEIRO; O'BRIEN, 2004; SOBRAL; NARDI, 2016). Estes poderiam ser os principais diagnósticos diferenciais para o paciente, porém, nenhuma alteração de imagem, clínica, ou clínica patológica foi indicativa de neoplasia primária de fígado, próstata ou até esplênica, restando ainda tumores gastrointestinais. Em se tratando de metástases de outras neoplasias para o pâncreas, essa ocorrência parece ser rara. O órgão pode se envolver em neoplasias hematopoiéticas e linfoma disseminado. Neoplasias que surgem nos ductos biliares, estômago ou duodeno, incluindo linfoma intestinal, podem invadir diretamente o pâncreas (JUBB; STENT, 2015).

O adenocarcinoma pancreático comumente acomete o linfonodos abdominais e mesentério, órgãos gastrointestinais adjacentes, fígado e pulmão e é menos comum no baço, rim e diafragma e coração (BENNET, 2001; HAHN; AXIAK, 2013; JUBB; STENT, 2015; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; SOBRAL, *et al.*, 2010; SEMAN, 2004). Por isso, além da ultrassonografia, é de extrema importância realizar radiografias torácicas para avaliar a possível doença pulmonar metastática (BRUGMANN; HIGGINBOTHAM, 2009). Conforme a radiografia torácica, o padrão miliar estruturado foi observado, caracterizado por pequenos nódulos dispersos no campo pulmonar de tamanhos variados, o que inclui diagnósticos diferenciais para linfoma, neoplasia disseminada, doença fúngica, pneumonias parasitárias ou

bacteriana (BARAL, 2016c). A neoplasia primária de pulmão em gatos é rara, assim como o linfoma acometendo o pulmão, sendo a forma mais comum de metástases diagnosticada por adenocarcinoma de glândula mamária (BARAL, 2016c). Porém, adenocarcinomas gástricos e intestinais também metastizam para o pulmão (SOBRAL; NARDI, 2016).

A laparotomia seguida de biópsia do tumor seria a melhor conduta diagnóstica. O principal gargalo observado foi a indisponibilidade do aparelho ultrassonográfico associado a provável proliferação de tecido conjuntivo fibroso, o que provavelmente impediria a esfoliação de células por meio de PAAF. O receio de muitos veterinários em realizar a PAAF pancreática se deve ao fato da grande especulação sobre os riscos potenciais após a amostragem pancreática, (CRAIN *et al.*, 2015). Assim, a laparotomia continua sendo o método mais utilizado, pois permite a avaliação da massa no pâncreas e suas metástases, além da colheita do material para a histopatologia (SOBRAL *et al.*, 2010). Já na medicina humana, a biópsia aspirativa por agulha fina guiada por tomografia do pâncreas se tornou popular para estabelecer um diagnóstico de tecido antes da quimioterapia e ou cirurgia, tendo uma sensibilidade relatada de 98% e especificidade de 100% para o diagnóstico de lesões pancreáticas (LIN; STAERKEL, 2003). Infelizmente, essa realidade ainda é pouco frequente na medicina veterinária.

O pâncreas é um órgão difícil de avaliar pela maioria dos métodos de imagem abdominal (MATTOON; NYLAND, 2015). Da mesma forma que todos os estudos de imagem, radiografia, ultrassonografia ou tomografia computadorizada, existem variáveis de sensibilidade e especificidade que dependem muito da pessoa que realiza o estudo e muitas vezes, podem não fornecer um diagnóstico, sendo assim, a histopatologia ainda é o padrão ouro para a diferenciação de comorbidades teciduais do pâncreas (BENNET *et al.*, 2001, GRIFFIN, 2020; WEBB; TROTT, 2008). Segundo Web e Trott (2008), o pâncreas pode ser biopsiado com segurança através da laparoscopia, por ser uma via minimamente invasiva, conseguindo realizar diagnósticos de doenças pancreáticas exócrinas, porém, é uma ferramenta ainda pouco utilizada na medicina veterinária principalmente por causa de seu alto custo.

Macroscopicamente, o adenocarcinoma pancreático pode aparecer como uma massa solitária e circunscrita, multifocal, ou infiltrar-se difusamente no pâncreas. Geralmente, é uma massa mais firme que o pâncreas adjacente, e pode ser acentuadamente escurido (JUBB; STENT, 2015; SEAMAN, 2004). A neoplasia do paciente relatado apresentou-se na forma difusa, o que parece ser mais comum em gatos (SOBRAL; NARDI, 2016). O tecido conjuntivo fibroso foi observado cápsula do pâncreas, assim como no omento, e invadindo a a

gordura abdominal. Essa característica de extrema aderência e fibrose da neoplasia geralmente a torna irremediável na cirurgia (DEDEAUX *et al.*, 2018). Os principais locais de metástases relatadas pela literatura também foram visualizados na necropsia, incluindo pulmão, fígado e omento e, microscopicamente, nos intestinos. Os locais incomuns como peritônio, musculatura diafragmática, baço, estômago e bexiga também foram observados microscopicamente e provavelmente, foram oriundos da carcinomatose (BENNET, 2001; HAHN; AXIAK, 2013; JUBB; STENT, 2015, MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017; SEMAN, 2004; SOBRAL *et al.*, 2010).

O adenocarcinoma pancreático exócrino é um tumor raro de células epiteliais acinares ou ductalares no gato (HEAD *et al.*, 2003, JUBB; STENT, 2015). Porém, é a neoplasia maligna mais comum do pâncreas exócrino felino, podendo ser classificada como de origem ductal ou acinar (BANNER *et al.*, 1979; STEINER; WILLIAMS, 1999). Essa classificação decorre do arranjo predominante das células neoplásicas (pelo menos 75% da população) (BELL; LATOUCHE; BORJESSON, 2019; AUPPERLE-LELLBACH *et al.*, 2019; TÖRNER *et al.*, 2019). A origem acinar do tumor pode ser determinada pela presença de grânulos de zimogênio citoplasmáticos, e a microscopia eletrônica pode ser necessária para detectá-los. Isso pode permitir a distinção de adenocarcinoma pancreático de adenocarcinoma invasivo ou metastático, de origem gastrointestinal ou biliar (BANNER *et al.*, 1979; JUBB; STENT, 2015; MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). Em humanos, o carcinoma de células acinares carrega um melhor prognóstico que o carcinoma de células ductais (WANG *et al.*, 2016); mas essa diferenciação ainda não existe na veterinária (MUNDAY; LÖHR; KIUPEL, 2017). No presente estudo, ambas origens, ductalares e acinares, foram visualizadas, mas com predomínio de células neoplásicas ductalares (mais de 75% das células).

A infiltração neoplásica no pâncreas pode ser acompanhada por necrose, inflamação, fibrose, hemorragia, mineralização e aderências aos tecidos adjacentes (JUBB; STENT, 2015; TÖRNER *et al.*, 2019). A presença de neoplasia primária ou metastática no seu parênquima causa frequentemente inflamação secundária (WASHABAU, 2013). Nas lâminas histológicas, puderam ser observados abundantes infiltrados inflamatórios conjuntamente as células neoplásicas, tanto no órgão primário da neoplasia (pâncreas), assim como nos tecidos de implantação carcinomatosa (omento, peritônio, musculatura diafragmática, serosas), e nos órgãos com metástases distantes (pulmão e fígado). Nestes últimos órgãos e no pâncreas, estava presente intensa necrose. Quando o crescimento do tumor supera sua capacidade de realizar a angiogênese há necrose que acarreta inflamação e posterior reparação (fibrose) (STEINER; WILLIAMS, 1999). Nesse sentido, a neoplasia pode causar uma necrose

pancreática com pancreatite secundária devido a sua expansão. Essas alterações secundárias podem obscurecer o diagnóstico dificultando a colheita da amostra e posterior interpretação histológica (STEINER; WILLIAMS, 1999; TÖRNER *et al.*, 2019).

Infelizmente, os cuidados de suporte geralmente são ineficazes. O prognóstico dessa doença é desfavorável e a maioria dos gatos é eutanasiada em sete dias após o diagnóstico devido a piora clínica (SEAMAN, 2004). Andrews (1987), relatou que a doença metastática ocorre em 81% dos gatos com adenocarcinoma pancreático no momento do diagnóstico e Bennet *et al.*, (2001), relatou em 85% dos cães e gatos no momento do diagnóstico, tornando o tratamento pouco recompensador (BRUGMANN; HIGGINBOTHAM, 2009). A sobrevida dos pacientes com essa comorbidade é baixa (SOBRAL *et al.*, 2010). A literatura refere que menos de 10% dos gatos afetados tratados com remoção cirúrgica completa da massa e quimioterapia sozinha sobreviverão mais de um ano, e o tempo médio para gatos sem tratamento algum é de apenas seis dias (LINDERMAN *et al.*, 2013). Em humanos com ressecção cirúrgica completa da neoplasia é estimada a sobrevida de cinco anos em 27% dos pacientes, e na doença avançada ou metastática, a sobrevida média é de dois a onze meses (MCGUIGAN *et al.*, 2018).

A quimioterapia e a radioterapia geralmente não são oferecidas por existirem poucas informações (LINDERMAN *et al.*, 2013) sobre a resposta terapêutica em medicina veterinária aos adenocarcinomas pancreáticos (ROSATELLI *et al.*, 2012) principalmente devido a sua raridade e ao prognóstico ruim (MARTINEZ-RUZAFÁ, 2009). No relato de caso de Dedeaux *et al.* (2018), um felino com adenocarcinoma pancreático associado com carcinomatose, que utilizou fosfato de toracenib, teve uma sobrevida de 792 dias. E, no estudo de Martinez-Ruzafa *et al.* (2009), não houve evidência de doença após 532 dias do início da quimioterapia com carboplatina e gencitabina em um gato com carcinoma pancreático com metástase em gordura peripancreática. Ocasionalmente, derrames desconfortáveis de carcinomatose podem ser diminuídos com quimioterapia sistêmica ou intracavitária, mas a resposta paliativa tende a ser curta (SELMIC, 2019). Na medicina humana, a sobrevida com tratamento quimioterápico adjuvante revela que entre 71% a 76% dos pacientes ainda têm recidiva em até dois anos (GHOSN *et al.*, 2016).

A paracentese ajuda no alívio sintomático imediato para pacientes que sofrem de um derrame volumoso que distende o abdômen (BARAL, 2016a). Em humanos com carcinomatose peritoneal, o acúmulo de líquido começa ocorrer de forma instantânea e o efeito terapêutico da paracentese é temporário com a evolução da doença, podendo durar de

48 a 72 horas (LAMBERT; HENDRIX, 2018). No presente estudo, o paciente teve de realizar a paracentese durante todo o internamento, indicando piora no quadro clínico.

O pâncreas é um órgão complexo funcionalmente, e a liberação de suas substâncias ativas no interior do tecido pancreático, por pancreatite e/ou neoplasias, pode ter efeitos devastadores sobre o organismo. Os efeitos proteolíticos e de rápido crescimento primário e metastático dos adenocarcinomas pancreáticos, causam dor e progressão agressiva da doença (SOBRAL *et al.*, 2010). Uma das alterações sistêmicas encontrada no paciente foi na coagulação sanguínea. O aumento do TTPa, pode ser um indicativo de coagulação intravascular disseminada (CID). Clinicamente, a CID do câncer tem uma apresentação menos fulminante, podendo ocorrer uma ativação sistêmica de coagulação de forma mais gradual e crônica, até de forma subclínica (LEVI, 2016). Esse estágio pode ser difícil de diagnosticar, pois pode não ser detectada de forma confiável em ensaios de triagem de coagulação de rotina. Estes testes estão mais voltados para as formas mais avançadas da CID (STOKOL, 2012). A síndrome poderia estar associada a doença neoplásica que provocou necrose do tecido, assim como pela ação inflamatória (ESTREIN, 2006; STOKOL, 2012). Na série de casos do estudo de Estrein (2006); observou-se que a maioria dos gatos com CID apresentavam doenças neoplásicas e inflamatórias subjacentes. Um caso de adenocarcinoma pancreático foi incluído no seu estudo, sendo que a principal causa de doenças inflamatórias foi a pancreatite. Nesse mesmo estudo, todos 46 gatos com CID apresentavam aumento de TTPa, mostrando ser um marcador significativo da síndrome e 50% desses gatos com essa condição não eram trombocitopênicos. Porém, no presente relato, não houve uma confirmação da CID, pois foram realizados apenas testes de coagulação que são ditos como insensíveis e não específicos para a CID (STOKOL; BROOKS, 2006, LEVI, 2016). Quando existe o aumento de TP e TTPa, múltiplos fatores devem ser considerados (JAVINSKY, 2016). Destes, deve-se também incluir, que alterações hepáticas e intestinais poderiam estar presentes no paciente devido a disseminação metastática do tumor. E assim, poderiam desenvolver alterações na absorção e síntese de vitamina K com consequente coagulopatia (NELSON; COUTO, 2015a). Portanto, o uso da vitamina K1 foi realizada de forma empírica. Porém, o fato de não ter apresentado melhora clínica, pode ser um indício de que, provavelmente, a coagulopatia estava associada a CID, em vez de deficiências de fatores dependentes de vitamina K. O mesmo foi relatado no estudo de Estrein (2006), em que treze gatos com suspeita de CID e seis destes apresentavam doença hepática; também não demonstraram melhora clínica com o uso de vitamina K1 e vieram a óbito.

A descoberta acidental do tumor pancreático em um paciente assintomático, antes da sua disseminação maciça, pode ser um fator positivo para aumentar a expectativa de vida no paciente. Como no caso relatado por Rosatelli *et al.*,(2012); o tumor pancreático localizado e o baço com metástase foram excisados promovendo 26 meses livres de doença. O diagnóstico precoce, e a localização favorável para excisão podem fornecer uma boa sobrevida aos pacientes (LINDERMAN *et al.*, 2013). Porém, a precocidade e resultados a longo prazo são raros (NICOLETTI *et al.*, 2018). A remoção cirúrgica com ou sem quimioterapia adjuvante em gatos com doença localizada e sem metástases pode resultar em tempos de sobrevida acima de 300 dias (NICOLETTI *et al.*, 2018), mas devido aos sinais clínicos inespecíficos, a falta de testes de diagnóstico de qualidade e as semelhanças com a pancreatite, tornam o diagnóstico precoce de adenocarcinoma pancreático um desafio (NICOLETTI *et al.*, 2018). No estudo de Törner *et al.*, (2020); os tumores pancreáticos exócrinos foram associados ao aumento da imunorreatividade da lipase pancreática felina (fPLI), o que indica que a pancreatite pode ser secundária aos tumores felinos. E também, é um indício para que esses tumores possam ser diagnosticados clinicamente como pancreatite tratada sem sucesso.

4. CONCLUSÃO

Este caso evidencia a grande dificuldade de alcançar o diagnóstico de adenocarcinoma pancreático antes da formação de metástases e piora do quadro clínico. A literatura descreve números de casos relativamente baixos, sendo precária em conhecimentos sobre epidemiologia, patogenia, terapias e testes diagnósticos menos invasivos. Sendo assim, histórico, sinais clínicos, palpação de massa abdominal, métodos de diagnóstico por imagem, citologia de efusão ou da massa e biópsia são fundamentais para o direcionamento do diagnóstico final.

REFERÊNCIAS

- ANDREWS, L.K. Tumours of the exocrine pâncreas. *In: HOLZWORTH, J. Diseases of the cat.* Philadelphia: Saunders, 1987, p. 505-507.
- ARMSTRONG, P.J; WILLIAMS, D.A. Pancreatitis in cats. **Topics in companion animal medicine**, v. 27, n. 3, p. 140-147, 2012.
- AUPPERLE-LELLBACH, H. et al. Characterization of 22 Canine Pancreatic Carcinomas and Review of Literature. **Journal of comparative pathology**, v. 173, p. 71-82, 2019.
- AXIAK, S.; HAHN, K. Neoplasia. *In: WASHABAU, R.; DAY, M. Canine and Feline Gastroenterology.* 1. ed. [S. l.]: Elsevier Saunders, 2013. cap. 60. p.838-839.
- BANNER, B.F.; ALROY, J.; KIPNIS, R.M. Acinar cell carcinoma of the pancreas in a cat. **Veterinary Pathology**, v. 16, n. 5, p. 543-547, 1979.
- BARAL, R.M. Como tratar o gato com ascite e doenças que acometem a cavidade peritoneal. *In: LITTLE, S.E. O Gato: medicina interna.* 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016a. cap. 23. p. 520-527.
- BARAL, R.M. Doenças dos Intestinos. *In: LITTLE, S.E. O Gato: medicina interna.* 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016b. cap.23. p.469-473.
- BARAL, R.M. Doenças do Trato Respiratório Inferior. *In: LITTLE, S.E. O Gato: medicina interna.* 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016c. cap.30. p.830-845.
- BELL, R.W.; LATOUCHE, J.S.; BORJESSON, D.L. The Pancreas. *In: VALENCIANO, A.C.; COWELL, R.I. Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat.* 5. ed. St. Louis: Mosby, 2019. cap. 19. p. 317-328.
- BENNETT, P.F. et al. Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 5, p. 466-473, 2001.
- BRUGMANN, B.; HIGGINBOTHAM, M.L. SECTION C: Liver, Gall Bladder, and Non-Endocrine Pancreatic Tumors. *In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. Cancer Management in Small Animal Practice.* 1. ed. Maryland Heights: Saunders, 2009. cap. 22. p. 259-264.
- CRAIN, S.K. et al. Safety of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the feline pancreas: a case-control study. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 17, n. 10, p. 858-863, 2015.
- DEDEAUX, A.M.; LANGOHR, I.M.; BOUDREAUX, B.B. Long-term clinical control of feline pancreatic carcinoma with toceranib phosphate. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 7, p. 751, 2018.

DEMPSEY, S.M.; EWING, P.J. A review of the pathophysiology, classification, and analysis of canine and feline cavity effusions. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 1, p. 1-11, 2011.

ESTRIN, M.A. et al. Disseminated intravascular coagulation in cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 20, n. 6, p. 1334-1339, 2006.

ETTINGER, S.G.; BARRET, K.A. Ascites, peritonitis and other causes of abdominal distention. *In*: ETTINGER S.G.; FELDMAN E.D. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1995. p. 64-71.

FABBRINI, F. et al. Feline cutaneous and visceral necrotizing panniculitis and steatitis associated with a pancreatic tumour. **Veterinary dermatology**, v. 16, n. 6, p. 413-419, 2005.

FLORIZOONE, K. A case of feline paraneoplastic alopecia associated with a pancreatic adenocarcinoma. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 77, n. 1, p. 23-25, 2008.

FRIEDRICHS, K.R.; YOUNG, K. Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology. *In*: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020. Cap. 7. p. 145.

GASCHEN, L. Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 329-344, 2011.

GHOSN, M. et al. Where does chemotherapy stands in the treatment of ampullary carcinoma? A review of literature. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 8, n. 10, p. 745, 2016.

GRIFFIN, S. Feline abdominal ultrasonography: What's normal? What's abnormal? The pancreas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 3, p. 241-259, 2020.

HEAD, K.W. et al. Histological classification of tumors of the pancreas of domestic animals. *In*: HEAD, K.W. et al. **World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals: Histological Classification of Tumours of the Alimentary System**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2003. p. 111-118.

HECHT, S.; PENNINCK, D.G.; KEATING, J.H. Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 1, p. 45-50, 2007.

HERRERA, C. Síndromes paaneoplásicas. *In*: LITTLE, S.E. **O Gato: medicina interna**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 28. p. 766-770.

HIRZ, M.; HERDEN, C. Cutaneous amelanotic signet-ring cell malignant melanoma with interspersed myofibroblastic differentiation in a young cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 28, n. 4, p. 429-435, 2016.

HOGAN, D.F. et al. Paraneoplastic thrombocytosis-induced systemic thromboembolism in a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 35, n. 6, p. 483-486, 1999.

- JAVINSKY, E. Hematologia e Distúrbios Imunorrelacionados. *In: LITTLE, S.E. O Gato: medicina interna*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 25. p. 650-659.
- JUBB, K.V.F.; STENT, A.W. Pancreas. *In: KENNEDY, J.; PALMER'S. Pathology of Domestic Animals*. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 3. p. 353-375.
- KANEKO, J. J. Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. *In: KANEKO, J. J; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6. ed. Elsevier, 2008. cap. 3, p. 63.
- LAMBERT, L.A.; HENDRIX, R.J. Palliative management of advanced peritoneal carcinomatosis. *Surgical Oncology Clinics*, v. 27, n. 3, p. 585-602, 2018.
- LEVI, M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*, v. 140, p. S66-S70, 2016.
- LEVY, J.K.; NUTT, K.R.; TUCKER, S.J. Reference interval for rectal temperature in healthy confined adult cats. *Journal of feline medicine and surgery*, v. 17, n. 11, p. 950-952, 2015.
- LIN, F.; STAERKEL, G. Cytologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 99, n. 1, p. 44-50, 2003.
- LINDERMAN, M.J. et al. Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Veterinary and comparative oncology*, v. 11, n. 3, p. 208-218, 2013.
- LIPTAK, J.M. Section F: Hepatobiliary tumors. *In: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020. cap. 23. p. 454-456.
- LOS MONTEROS, A.E. et al. Signet-ring squamous cell carcinoma in a dog. *Veterinary record*, 2003.
- MARTINEZ-RUZAFÁ, I. et al. Tolerability of gemcitabine and carboplatin doublet therapy in cats with carcinomas. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 23, n. 3, p. 570-577, 2009.
- MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. Pancreas. *In: MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. cap. 11. p.438.
- MCGUIGAN, A. et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*, v. 24, n. 43, p. 4846, 2018.
- MONTEIRO, C.B.; O'BRIEN, R.T. A retrospective study on the sonographic findings of abdominal carcinomatosis in 14 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 45, n. 6, p. 559-564, 2004.

MOON, M.L.; BILLER, D.S.; ARMBRUST, L.J. Ultrasonographic appearance and etiology of corrugated small intestine. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 44, n. 2, p. 199-203, 2003.

MUNDAY, J.S.; LÖHR, C.V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. *In*: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2017. cap. 13. p. 597-601.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. Distúrbios Hemostáticos. *In*: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. cap. 85. p. 1245-1262.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. O Pâncreas Exócrino. *In*: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015b. cap. 40. p. 598.

NICOLETTI, R. et al. Postsurgical outcome in cats with exocrine pancreatic carcinoma: nine cases (2007–2016). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 54, n. 5, p. 291-295, 2018.

NYLAND, T.G.; NEELIS, D.A.; MATTOON, J.S. Gastrointestinal Tract. *In*: MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. cap. 12. p. 480-491.

PAYNE, J.R.; BRODBELT, D.C.; FUENTES, V.L. Blood pressure measurements in 780 apparently healthy cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 31, n. 1, p. 15-21, 2017.

PRIESTER, W. A. Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals. **Cancer Research**, v. 34, n. 6, p. 1372-1375, 1974.

RAKICH, P.M.; LATIMER, K.S. Cytology. *In*: LATIMER, K. **Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology**. 5. ed. Wiley-Blackwell, 2011. cap. 12. p. 340-352.

REBER, A.H.; THOMPSON, C.A. Body Cavity Fluids. *In*: RASKIN, R.E.; MEYER, D.J. **Canine and Feline Cytology: A color Atlas and Interpretation Guide**. 2. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. cap. 6. p. 184-185.

RIZZO, F.; TAPPIN, S.W.; TASKER, S. Thrombocytosis in cats: a retrospective study of 51 cases (2000–2005). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 4, p. 319-325, 2007.

ROOT, C.R.; LORD, P.F. Peritoneal Carcinomatosis in the Dog and Cat: Its Radiographic Appearance. **Veterinary Radiology**, v. 12, n. 1, p. 54-59, 1971.

ROSATELLI, P. et al. Long-Term Survival in a Cat with Pancreatic Carcinoma and Splenic Involvement after Surgical Excision. **Case Reports in Veterinary Medicine**, v. 2011, 2012.

SEAMAN, R.L. Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n. 3, p. 238-245, 2004.

SELMIC, L.E. Section D: Exocrine Pancreatic Cancer. *In: VAIL, D.M.; THAMM, D.H.; LIPTAK, J.M. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020. cap. 23. p. 451-452.

SHERDING, R.G.; BIRCHARD, S.J.; JOHNSON, S.E. Diseases and Surgery of the Exocrine Pancreas. *In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. Saunders manual of small animal practice*. 3. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. cap. 73. p. 819-830.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 0, n. 0, p. 1-24, 2020.

SOBRAL, R.A. et al. Neoplasias do Sistema Digestório. *In: DALECK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. Oncologia em Cães e Gatos*. 1 ed. São Paulo: Roca, 2010. cap. 19. p. 324-326.

SOBRAL, R.A.; NARDI, A.B. Tumores do Trato Digestório. *In: DALECK, C.R.; NARDI, A.B. Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 29. p. 586-596.

STEINER, J.M.; WILLIAMS, D.A. Feline exocrine pancreatic disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 2, p. 551-575, 1999.

STOKOL, T. Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs and cats: the past, the present, and the future. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 42, n. 1, p. 189-202, 2012.

STOKOL, T; BROOKS, M. Diagnosis of DIG in Cats: Is It Time to Go Back to the Basics?. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 20, n. 6, p. 1289-1290, 2006.

TASKER, S. et al. Resolution of paraneoplastic alopecia following surgical removal of a pancreatic carcinoma in a cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, n. 1, p. 16-19, 1999.

TÖRNER, K. et al. Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 174, p. 63-72, 2020.

TÖRNER, K. et al. Primary solid and cystic tumours of the exocrine pancreas in cats. **Journal of comparative pathology**, v. 169, p. 5-19, 2019.

XENOULIS, P. G. et al. Feline exocrine pancreatic insufficiency: a retrospective study of 150 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1790-1797, 2016.

WALLIG, M.A.; SULLIVAN, J.M. Exocrine Pancreas. *In: WALLING, M.A. et al. Fundamentals of Toxicologic Pathology*. 3. ed. London: Academic Press, 2018. cap. 16. p. 443-458.

WANG, Y. et al. Acinar cell carcinoma: a report of 19 cases with a brief review of the literature. **World journal of surgical oncology**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2016.

WASHABAU, R.J. Necrosis and Inflammation: Feline. *In*: WASHABAU, R.; DAY, M. **Canine and Feline Gastroenterology**. 1. ed. [S. l.]: Elsevier Saunders, 2013. cap. 60. p.821-829.

WEBB, C. B.; TROTT, C. Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 6, p. 1263-1266, 2008.